



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 195 14 521 A 1

51 Int. Cl.⁸:
B 01 L 3/00
B 01 L 7/00
G 01 N 35/00
B 01 J 19/00
A 61 J 1/00

21 Aktenzeichen: 195 14 521.6
22 Anmeldetag: 12. 4. 95
43 Offenlegungstag: 17. 10. 96

DE 195 14 521 A 1

71 Anmelder:
Schulz, Hans-Joachim, Dr., 10249 Berlin, DE;
Schwedler, Ralf, Dr., 10119 Berlin, DE

72 Erfinder:
gleich Anmelder

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 34 29 559 C2
DE 43 06 821 A1
DE 42 06 488 A1
DE 41 23 874 A1
DE 41 07 262 A1
DE 40 20 442 A1
DE 39 30 801 A1
DE 39 23 897 A1
DE 38 17 101 A1
DE 38 13 671 A1
DE 36 22 848 A1

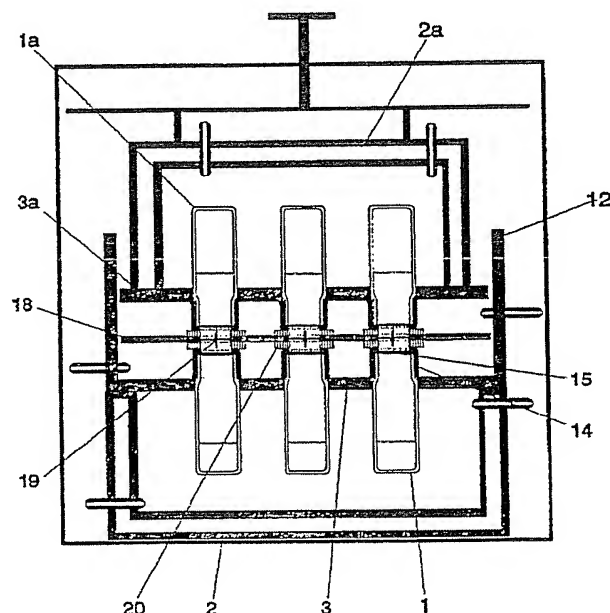
DE 36 19 107 A1
DE 36 18 884 A1
DE 35 28 331 A1
DE 34 01 308 A1
DE 24 34 046 A1
DE 23 56 397 A1
DE-OS 22 00 484
DE 19 46 566 A1
DE 90 15 317 U1
US 47 34 192
US 39 87 791
US 39 41 171
US 37 06 305
US 29 06 423
EP 02 72 043 A2
EP 6 37 443 A1
EP 5 60 390 A1
WO 90 05 023 A1

54 Laborgerät zur gleichzeitigen, manuellen Durchführung mehrerer chemischer Reaktionen nach einem Stecksystem

57 Laborgerät zur gleichzeitigen, manuellen Durchführung mehrerer chemischer Reaktionen nach einem Stecksystem. Serien chemischer Reaktionen mit empfindlichen Reagenzien werden bisher in verkleinerten präparativen Geräten durchgeführt. Diese Arbeitsweise erfordert einen hohen manuellen Aufwand, begrenzt die Zahl der gleichzeitig durchführbaren Reaktionen und bringt eine Reihe von Unsicherheiten, die das Reaktionsergebnis beeinflussen, mit sich.

Es werden verschließbare Hohlgefäße (1, 1a), die eine Sollbruchscheibe (15) im Verschluss (14) tragen, in zwei Platten (3, 3a) paarweise gegenüberstehend eingesteckt. In einer Mittelplatte (18) sind Öffnungen mit Dornen (19) angeordnet. Auf beiden Seiten der Mittelplatte (18) ist ein vertikal elastisch zusammenpressbares Kunststoffmaterial (20) angebracht. Beim Aufpressen der Mittelplatte (18) werden die Sollbruchscheiben (15) durch die Dorne (19) geöffnet und die Reaktion eingeleitet. Die drei Platten sind innerhalb eines Rahmens (12), der mit Inertgas gespült wird, angeordnet, und die Hohlgefäße (1, 1a) werden mittels der Temperiergefäße (2, 2a) temperiert. Die obere Platte (3a) kann mehrfach gegen eine neue, mit anderen Hohlgefäßen (1, 1a) besetzte Platte (3a) gewechselt werden, wodurch schrittweise die nächsten Reagenzien zudosiert werden.

Das Laborgerät ermöglicht es, eine größere Anzahl von Reaktionen mit empfindlichen Reagenzien zeitgleich und unter gleichen Bedingungen durchzuführen. Die ...



DE 195 14 521 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 08. 96 602 042/343

12/28

Die Erfindung betrifft ein Laborgerät zur gleichzeitigen, manuellen Durchführung mehrerer chemischer Reaktionen mit empfindlichen Reagenzien im Mikromaßstab nach einem Stecksystem bei Temperierung unterhalb der Siedepunkte der beteiligten Komponenten und unter sauerstoff- und wasserfreien Bedingungen.

Serien chemische Reaktionen werden häufig nicht zum Zweck der unmittelbaren Gewinnung einer Substanz durchgeführt, sondern dienen dann dem Erhalt einer analytischen Größe wie Ausbeute, Selektivität oder Geschwindigkeit der Reaktion, die für die Optimierung von Syntheseverfahren oder zur Auffindung neuer Synthesewege notwendig ist. Zudem werden in der modernen Synthesechemie immer mehr Reaktionen mit sehr reaktiven Reagenzien untersucht, die den Ausschluß von Sauerstoff und/oder Feuchtigkeit erfordern, und die auf Grund der hohen Reaktivität der Reagenzien zur Reaktionskontrolle sehr tiefe Temperaturen (z. B. bis -100°C) benötigen.

In solchen Untersuchungsreihen erfolgt die Aufarbeitung in der Regel nicht durch Isolierung von Einzelsubstanzen, sondern das Reaktionsgemisch wird einer direkten analytischen Untersuchung z. B. mit HPLC oder NMR unterzogen, um eine Aussage über den Reaktionsverlauf zu erhalten.

In chemischen Forschungslaboratorien werden derartige mikropräparative Untersuchungsreihen in kleinen Größenordnungen (0,5–5 ml) gewöhnlich mit Laborgeräten und Methoden durchgeführt, wie sie von der präparativen Arbeitsweise her bekannt sind. Diese Laborgeräte zeichnen sich im Prinzip lediglich durch eine maßstäbliche Verkleinerung herkömmlicher Laborgeräte aus. Die Arbeitsverfahren sind daher auch den Methoden zur Herstellung von Einzelsubstanzen durch präparative Synthese entlehnt.

Durch diese Arbeitsweise ergeben sich eine Reihe von Nachteilen:

Es können nur eine sehr begrenzte Anzahl von Reaktionen gleichzeitig durchgeführt werden, denn in den Versuch selbst geht der ständige Neuaufbau der Apparaturen ein. Diese sind oft sehr labil, da sie aus mehreren Komponenten (Kölbchen, Hähne, Stativklammern) mit Verbindungsstellen wie Schläufe oder Kupplungen bestehen. Zudem ist der Aufbau der Apparaturen aus Zeitgründen häufig nur provisorisch ausgeführt. Das Abmessen und Eingeben der in der Regel in gelöster Form vorliegenden Reagenzien geschieht mittels Einwegspritzen. Hier entstehen häufig Probleme durch äußere Einflüsse wie Luftfeuchtigkeit und Sauerstoff während der Übertragung der Reagenzien in der Spritzennadel. Dadurch sind Änderungen in der chemischen Zusammensetzung sauerstoff- oder feuchtigkeitsempfindlicher Reagenzien die Folge. Ferner ist es bei dieser Arbeitsweise nicht möglich, mehrere Apparaturen gleichzeitig zu bedienen und in allen Apparaturen gleichzeitig die Reaktion durch Zugabe von Reagenzien zu starten oder zu beenden.

Die Thermostatisierung bei tiefen Temperaturen erfolgt in der Regel durch Einhängen der Reaktionskölbchen in offene Temperierbäder, die ein organisches Lösungsmittel als Temperierflüssigkeit verwenden. Das Arbeiten mit aggressiven Substanzen über der offenen Temperierflüssigkeit ist aus Sicherheitsgründen bedenklich und erschwert auch die manuelle Versuchsdurchführung.

Es ist ersichtlich, daß eine Reihe von Unzulänglichkeiten

ten der Apparatur und des Arbeitsverfahrens Einfluß auf den Ablauf und das Ergebnis der Reaktion nehmen können. Gerade aber beim Arbeiten mit kleinen Mengen haben solche Einflüsse große Auswirkungen auf das Versuchsergebnis (Ausbeute, Selektivität der Reaktion). Zudem ist es wegen des hohen Zeitaufwandes oft nicht möglich, so viele Reaktionen durchzuführen, die nötig wären, um Schwankungen im Versuchsergebnis auszugleichen und die Untersuchungen statistisch abzusichern.

Es sind bereits Verfahren und Vorrichtungen bekannt, um chemische oder biochemische Reaktionen gleichzeitig, mit hoher Reproduzierbarkeit und bei einfacher Handhabung manuell durchzuführen. Vom Prinzip her handelt es dabei sich um Vorrichtungen, in denen die Reaktionsgefäße matrixartig angeordnet sind, meist in Form kleiner Vertiefungen ("Näpfchen", "Microwells"), die in rechteckige Platten eingelassen sind. Diese Reaktionen werden gewöhnlich durch synchrones Einpipettieren der Reagenzlösungen oder durch Auflegen einer Gegenplatte mit Vorsprüngen ("Pins"), die in die Vertiefungen ragen und das immobilisierte Reagenz tragen, eingeleitet. Eine solche bekannte Ausführung ist als Gebrauchsmuster unter der Rollenummer G 90 15 317.0 niedergelegt.

Diese Vorrichtungen und die mit ihnen verbundenen Reaktionsverfahren sind jedoch nicht geeignet, um Reaktionen mit empfindlichen Substanzen unter sauerstoff- und wasserfreien Bedingungen durchzuführen, da keinerlei Schutz gegen Umgebungseinflüsse und keine Möglichkeit zur Temperierung der Reaktionsgefäße für tiefe Temperaturen vorgesehen sind. Außerdem eignen sie sich nur für sehr kleine Reaktionsvolumina.

Lediglich das Prinzip der Anordnung von Reaktionsgefäßen in Matrixform sei hier von Interesse.

Für bestimmte chemisch-analytische Reaktionen, z. B. in der Wasseranalytik, sind Reaktionskits auf dem Markt erhältlich. Diese Verfahren beruhen auf der Anwendung von verschlossenen Röhrchen als Reaktionsgefäße. Zur bereits vordosierten Reaktionslösung in den Röhrchen werden nacheinander die erforderlichen Reagenzien gegeben. Dieses geschieht durch Einpipettieren von Lösungen oder durch Eingeben von festen Substanzen, z. B. durch Einwerfen einer Kapsel oder einer Kugel, die die Substanz enthält, oder durch Aufschrauben eines Deckels, der die Substanz enthält und aus dem sie sich herauslösen kann.

Die Untauglichkeit dieser Laborgeräte für die Durchführung chemischer Reaktionen mit empfindlichen Reagenzien beruht darauf, daß zum Dosieren in die Röhrchen stets der Deckel abgeschraubt werden muß, wobei äußere Einflüsse auf das Reaktionsgut einwirken.

Außerdem werden die einzelnen Röhrchen sequentiell behandelt. Somit ist es nicht möglich, mehrere Reaktionen zum selben Zeitpunkt zu starten und abzubrechen.

Um eine gleichzeitige Durchführung von Reaktionen in Röhrchen zu gewährleisten, liegt es nahe, sie matrixartig zusammenzufassen und dann gleichzeitig mit den Reagenzien zu befüllen. Zur matrixartigen Anordnung von Reaktionsröhrchen dienen im Grunde genommen eine Vielzahl von Ausführungsformen der bekannten Reagenzglasstände und -gestelle. Diese genügen jedoch nicht den genannten Anforderungen, da sie nur zum Aufbewahren von Reagenzgläsern oder -röhrchen geeignet sind.

Lediglich das Prinzip der Durchführung von Reaktionen in Röhrchen sei hier von Interesse.

Entscheidend für das Gelingen einer Reaktion, bei der empfindliche Substanzen verwendet werden, ist die Vermeidung von Störungen wie z. B. die Zersetzung der Reaktanden beim Befüllen der Röhrchen.

Das Einbringen von Substanzen in Röhrchen unter Ausschluß von Umgebungseinflüssen geschieht bei herkömmlicher Arbeitsweise mittels Spritzen mit Kanülen (Hohlnadeln) durch durchstechbare Gummiverschlüsse (Septen) hindurch. Bekannte Ausführungen von Apparaten zum Überführen von Flüssigkeiten in Röhrchen, die auf dem Prinzip der Übertragung mittels Hohlnadeln basieren, sind z. B. in den Patentschriften EP 0 509 281 A2 und DE 38 17 101 A1 niedergelegt.

Diese Lösung ist für den hier interessierenden Einsatzbereich im chemischen Laboratorium nicht geeignet. Der Grund liegt darin, daß auch bei sorgfältigsten Arbeiten sich empfindliche Substanzen in der Kanüle zersetzen können. Sind die Zersetzungsprodukte Feststoffe, so können diese die enge Kanüle verstopfen. Ebenso können auch die zu übertragenden Flüssigkeiten Feststoffe enthalten, so daß derartige Reagenzien nicht problemlos durch Kanülen übertragbar sind.

Weiterhin ist der Kraftaufwand, um ein solches Septum zu durchstechen, so groß, daß manuell jeweils nur ein Röhrchen, nicht aber mehrere gleichzeitig befüllt werden können. Maschinelle Versionen zum gleichzeitigen Durchstechen mehrere Septen mit Kanülen und zum Befüllen mehrerer Röhrchen sind ungeeignet weil sie stör anfällige, teure und unhandliche Laborapparaturen voraussetzen würden.

Es ist daher Aufgabe der Erfindung, die oben geschilderten Nachteile des Standes- der Technik zu vermeiden und eine völlig neue Arbeitsweise für die manuelle Durchführung von Reaktionen mit empfindlichen Reagenzien bei tiefen Temperaturen einzuführen.

Für die chemischen Syntheselaboratorien soll ein leicht zu handhabendes Laborgerät zur Verfügung gestellt werden, das es ermöglicht, mehrere kleinvolumige Reaktionen in der flüssigen Phase mit empfindlichen Reagenzien gleichzeitig durchzuführen. Dieses soll unter sauerstoff- und wasserfreien Bedingungen und mit Temperierung unterhalb der Siedepunkte der Reaktionskomponenten und der Lösungsmittel möglich sein.

Ein großer Teil der Vorbereitung der Reaktionen soll von der eigentlichen Durchführung der Synthese zeitlich und räumlich getrennt werden können, wodurch diese Vorbereitungen rationalisiert und Störquellen ausgeschaltet werden.

Nach Abschluß der Synthese soll die Möglichkeit bestehen, eine schnelle Anbindung an automatische Analysensysteme zu gewährleisten.

Ein für diesen Zweck entwickeltes Laborgerät ist dadurch gekennzeichnet, daß in verschleißbaren Hohlgefäßen eine Reaktionskomponente oder eine Lösung derselben vorgelegt wird, wobei die Hohlgefäße in Öffnungen einer unteren Platte angeordnet sind, und daß eine zweite, obere Platte eine ebensolche, der unteren Platte entsprechend spiegelbildlich ausgeführte Anordnung von Hohlgefäßen, die die zweite Reaktionskomponente oder eine Lösung derselben enthalten, trägt und diese obere Platte über der unteren Platte vertikal beweglich angeordnet wird, wobei sich die Öffnungen der Hohlgefäße beider Platten gegenüberstehen, und daß die Hohlgefäße der oberen und der unteren Platte jeweils Verschlüsse mit Öffnungen tragen, wobei sich zwischen Hohlgefäß und Verschuß eine Sollbruch-

scheibe befindet, die vorzugsweise aus Glas, Keramik oder Kunststoff besteht, welche auf mechanischen Druck von außerhalb des Hohlgefäßes hin zerbricht oder aufspringt,

5 und daß zwischen der oberen und der unteren Platte eine dritte, mittlere Platte mit einer der unteren Platte und der oberen Platte entsprechenden Anordnung von Öffnungen vertikal beweglich angeordnet wird, und daß in den Öffnungen dieser mittleren Platte Dorne aus einem harten Material, vorzugsweise aus Metall, Glas, Keramik oder Kunststoff oder Kombinationen aus diesen, in beiden Richtungen senkrecht zur Ebene der Platte befestigt sind, wobei der Querschnitt der Öffnungen und der Öffnungen der Verschlüsse durch die Dorne nur zu einem Teil ausgefüllt wird,

15 und daß die Dorne in den Öffnungen der mittleren Platte die notwendige Länge haben, um die Sollbruchscheiben in den Verschlüssen der Hohlgefäße, welche in der unteren und oberen Platte angeordnet sind, zu öffnen, wenn die obere und die untere Platte auf die mittlere Platte zu bewegt werden, wodurch die im oberen Hohlgefäß enthaltene Flüssigkeit durch die Öffnung der mittleren Platte in das entsprechende, gleichzeitig geöffnete Hohlgefäß der unteren Platte ablaufen kann, so daß nach dem Öffnen der Sollbruchscheiben durch jedes Gefäßpaar ein einheitlicher, nach außen abgeschlossener Reaktionsraum gebildet wird,

20 und daß auf beiden Seiten der mittleren Platte um die Öffnungen herum ein dichtendes und vertikal elastisch zusammenpreßbares Kunststoffmaterial angebracht ist, welches im zusammengepreßten Zustand die Dorne so weit freigibt, daß diese die Sollbruchscheiben öffnen können, wobei das durch die aufgesetzten Hohlgefäße zusammengepreßte Kunststoffmaterial gleichzeitig den neu entstandenen Reaktionsraum nach außen hin abdichtet,

25 und daß das vertikal elastisch zusammenpreßbare Kunststoffmaterial im nicht zusammengepreßten Zustand eine solche Stärke besitzt, daß es schon dichtend auf den Bereich der Verschlüsse wirkt, bevor die Sollbruchscheiben vollständig aufgebrochen sind, wobei die Dorne erst durch den mechanischen Druck, der nötig ist, das elastische Kunststoffmaterial zusammenzupressen, freigegeben werden und somit eine unbeabsichtigte Öffnung der Sollbruchscheiben verhindert wird, und daß die obere Platte durch eine andere, baugleiche und ebenfalls mit entsprechenden, mit einem Reagenz oder einer Lösung des Reagenz gefüllten Hohlgefäßen mit Verschlüssen, die wiederum Sollbruchscheiben enthalten, besetzte Platte ausgetauscht werden kann und beim Aufstecken dieser neuen, oberen Platte auf die mittlere Platte wiederum die Sollbruchscheiben der Hohlgefäße der oberen Platte unter mechanischem Druck durch die Dorne geöffnet werden, wodurch das neue Reagenz in jedes einzelne untere Hohlgefäß zudosiert wird und somit die nächste Stufe der Reaktion eingeleitet wird, so daß auf diese Weise mehrstufige Reaktionen durch aufeinanderfolgendes Aufstecken der oberen Platte mit den Hohlgefäßen durchführbar sind,

30 und daß die zusammengefügte untere, obere und mittlere Platten gemeinsam so in einem Rahmen angeordnet werden, daß zwischen den Platten und dem Rahmen ein Raum entsteht, der über Zuleitungen, die sich im Rahmen befinden, mit Inertgas gespült werden kann, so daß stets und insbesondere bei der Abnahme der oberen Platte und dem Neueinstecken der neuen oberen Platte durch intensives Spülen des dabei nach oben geöffneten Raumes die Inertgasatmosphäre in den Hohlgefäßen

und in der Umgebung der Hohlgefäßöffnungen aufrecht erhalten wird, und daß Temperiergefäße mit entsprechenden Zu- und Ableitungen für die Temperierflüssigkeit an der oberen oder unteren Platte oder an beiden Platten jeweils an der Seite, die den Öffnungen der Hohlgefäße abgewandt ist, dergestalt angebracht werden, daß der untere Teil der Hohlgefäße von Temperierflüssigkeit umströmt wird, wobei die Hohlgefäße in den Öffnungen der Platten dichtend eingesteckt sind, so daß die Temperierflüssigkeit nicht in den Raum zwischen den Platten und dem Rahmen eindringen kann.

Die Erfindung ermöglicht ein vollkommen neues Arbeitsverfahren in den Bereichen der chemischen Syntheseforschung und -entwicklung, in denen eine Vielzahl von Reaktionen in kleinen Volumina unter sauerstoff- und wasserfreien Bedingungen vergleichbar durchgeführt werden müssen, z. B. beim Methodenscreening chemischer Synthesen oder für die Reaktionsoptimierung solcher neu gefundenen Synthesewege.

Dieses neue Arbeitsverfahren bringt folgende Vorteile mit sich:

Es können eine größere Anzahl von Reaktionen zeitgleich und unter identischen Bedingungen durchgeführt werden.

Zur Durchführung der Synthese werden diese befüllten Röhrchen entsprechend der geplanten Reaktionsschritte matrixartig in der unteren Platte (Reaktionsmatrix) und in der notwendigen Zahl von oberen Platten (Reagenzienmatrizes) angeordnet. An diese Platten werden die Temperiergefäße gekoppelt. Diese Einheiten sind stabil, leicht handhabbar und gut temperierbar.

Im Vergleich zu verkleinerten präparativen Laborapparaturen ist die Handhabung des erfindungsgemäßen Laborgerätes wesentlich vereinfacht. Die Reaktionssequenz wird durch das Aufstecken der verschiedenen oberen Platten auf die untere Platte fortgeführt. Durch intensives Spülen mit einem Inertgas, das schwerer als Luft ist, gelingt es, die Inertgasatmosphäre innerhalb des Rahmens und somit auch in den Röhrchen der unteren Platte während des Wechsels der oberen Platte aufrechtzuerhalten.

Weiterhin kann das Füllen der Reaktionsgefäße mit den hochempfindlichen Reagenzien, ein wichtiger und schwierig zu handhabender Teil der Vorbereitung der Reaktion, zeitlich und räumlich von der eigentlichen Reaktion getrennt werden. Denn gemäß der Erfindung sind die Hohlgefäße mit Verschuß (die Röhrchen) auch gleichzeitig für die Lagerung und zum Transport des Reaktionsgutes geeignet.

Somit können entsprechende Reagenziensätze in größerer Zahl unter gleichen Bedingungen vorbereitet und auch über längere Zeit gelagert werden. Diese vorbereiteten Reagenziensätze können dann zum Zeitpunkt der eigentlichen Durchführung der Synthesen "abgerufen" werden. Andererseits wird durch das Vorabfüllen der reaktiven Reagenzien in fertige und einsetzbare, geschlossene Röhrchen der Umgang mit hochempfindlichen und aggressiven Substanzen erheblich vereinfacht und wesentlich sicherer gemacht.

Nach Abschluß der Synthese kann eine schnelle Anbindung an automatische Analysentechniken erfolgen.

Durch die Nutzung von Hohlgefäßen, die den Schraub- und Crimpgläschen, wie sie in der instrumentellen Analytik verwendet werden, entsprechen, ist eine problemlose Ankopplung an Analysengeräte, die automatisch betrieben werden (z. B. HPLC oder GC/MS) mittels eines Autosamplers möglich. So können in kur-

zer Zeit ein große Zahl analytischer Informationen über die durchgeführten Synthesen erhalten und daraus Schlußfolgerungen für die folgenden Syntheseplanungen gezogen werden.

Mit Hilfe der beschriebenen Erfindung können somit die Vorbereitung und die Durchführung als auch die Nachbearbeitung von Synthesen mit empfindlichen Substanzen optimiert und rationalisiert werden. Neben der Zeit- und Aufwandsparnis soll mit Hilfe der beschriebenen Erfindung besonders die Höhe des Fehlers und somit die Standardabweichung innerhalb der Experimente entscheidend gesenkt werden. Damit werden bestimmte Untersuchungen (z. B. statistische Absicherung von Syntheseabläufen) erst möglich.

Ein flexibles Anpassen der mittleren Platte an die Anzahl der gleichzeitig durchzuführenden Reaktionen gelingt dadurch, daß die mittlere Platte durchgehend als Folie ausgebildet wird, wodurch sie flexibel und manuell schneidbar gestaltet ist.

Eine ähnliche Flexibilität entsteht auch dadurch, daß die mittlere Platte durch einzelne Ringe für jedes Hohlgefäßpaar ersetzt wird, die jeweils die Dorne enthalten und das vertikal elastisch zusammenpreßbare Kunststoffmaterial tragen.

Um Umgebungseinflüsse zu verringern, ist es sinnvoll, daß der Raum, der zwischen der unteren Platte, der oberen Platte und dem Rahmen gebildet wird, so abgedichtet ist, daß dieser wechselweise mit Inertgas gespült und mit Unterdruck abgesaugt werden kann, so daß dadurch Feuchtigkeit und Sauerstoff in diesem Raum auf ein Minimum reduziert werden.

Das Durchstoßen der Sollbruchscheiben wird erleichtert, indem auf den Sollbruchscheiben die Bruchstellen durch Einkerbungen, Einätzungen oder andere Methoden schon vorgebildet sind. Die Sollbruchscheibe kann auch direkt Teil der Verschlusskappe sein, indem dort die Bruchstellen vorgebildet sind.

Die Dichtheit von Sollbruchscheiben aus nicht selbstdichtendem Material wird gewährleistet, indem die Verschlüsse einen oder mehrere Dichtungsringe zwischen Hohlgefäß, Sollbruchscheibe und/oder Verschuß enthalten.

Für das Befüllen mit besonders empfindlichen Substanzen ist es von Vorteil, daß in den Verschlüssen, die die Sollbruchscheiben enthalten, eine zweite Öffnung eingearbeitet ist, die durch ein Septum abgedichtet ist und durch die die Hohlgefäße bei geschlossenem Verschuß mittels Spritze befüllbar sind.

Eine vorteilhafte Überwachung verschiedener Reaktionsparameter gelingt dadurch, daß die Verschlüsse Träger zusätzlicher Sensoren wie Temperaturfühler oder Faseroptiken, die in die Reaktionsflüssigkeit hineinragen, sind.

Von Vorteil ist es, daß die mittlere Platte Träger zusätzlicher Funktionen wie Düsen und Zuleitungen für eine unmittelbare Inertgasspülung an den Öffnungen der unteren Hohlgefäße ist.

Für empfindliche Reagenzien und deren Lösungen, die vorgefertigt in das Laborgerät eingesetzt werden sollen, ist es vorteilhaft, wenn diese in Ampullen abgefüllt und gelagert werden. So ist es zweckmäßig, daß in die obere Platte anstelle der verschließbaren Hohlgefäße Ampullen eingesetzt werden, deren Form so den Hohlgefäßen mit Verschuß nachgebildet ist, daß nach Zerstörung des Ampullenbodens als Sollbruchscheibe durch die Dorne der mittleren Platte ein problemloser Übertritt des Reagenzes in die unteren Hohlgefäße ermöglicht wird.

Eine alternative Ausbildung der mittleren Platte trägt in den Öffnungen anstelle der Dorne Hohlzylinder aus einem harten Material wie Glas, Keramik, Kunststoff oder Metall oder einer Kombination aus diesen. Deren Außendurchmesser entspricht etwa dem Innendurchmesser der Öffnungen der Verschlüsse der Hohlgefäße. Diese Hohlzylinder durchstoßen anstelle der Dorne die Sollbruchscheiben der Verschlüsse.

In einer anderen Ausführungsform trägt die mittlere Platte Dorne oder Hohlzylinder nur in Richtung der oberen Platte. In die untere Platte werden dann bereits geöffnete Hohlgefäße eingesetzt. Dadurch besteht die Möglichkeit, die unteren Hohlgefäße über Schraubgewinde direkt an die mittlere Platte fest zu koppeln. Diese übernimmt dann mit Funktionen der unteren Platte wie die Befestigung der Hohlgefäße und die Abdichtung gegenüber der Temperierflüssigkeit. Vorteil dieser Ausführungsform ist der einfachere Aufbau des Laborgerätes aus zwei Platten und den Temperiergefäßen.

Anhand der beigefügten Zeichnungen (Fig. 1—8) sollen einige Ausführungen der Erfindung erläutert werden.

Es zeigt:

Fig. 1 die untere Platte (Reaktionsmatrix) mit den Hohlgefäßen (Röhrchen), Temperiergefaß und Rahmen im Seitenschnitt und in Aufsicht,

Fig. 2 einen als Schraubverschluß ausgebildeten Verschluß für Hohlgefäße im Seitenschnitt und in perspektivischer Darstellung, sowie zwei Weiterbildungen des Verschlusses in perspektivischer Darstellung

Fig. 3 eine Ausführungsform der mittleren Platte in Seitenschnitt und in Explosivdarstellung

Fig. 4 zwei Röhrchen mit Verschlüssen sowie einen Dorn mit zusammenpreßbarem Kunststoffmaterial als Ring ausgebildet in perspektivischer Darstellung

Fig. 5 die Gesamtansicht einer möglichen Ausführungsform des zu schützenden Laborgerätes kurz vor dem Zusammenführen der Behälter im Seitenschnitt

Fig. 6 eine Ausführungsform der mittleren Platte im Querschnitt in Aufsicht durch die mittlere Platte mit Düsen zur Inertgasspülung an den Öffnungen der Hohlgefäße und mit Zuleitungen für Inertgas

Fig. 7 eine Ausführungsform der mittleren Platte zum Verbinden zweier Reaktionsröhrchen zu einem Reaktionsraum und den entstehenden Reaktionsraum nach Verbindung zweier Röhrchen durch den zylindrischen Dorn in perspektivischer Ansicht

Fig. 8 einen Querschnitt durch eine Ausführungsform der mittleren Platte mit aufgesetzter oberer Platte und angeschraubten unteren Hohlgefäßen.

Als Hohlgefäße mit Verschlüssen werden Schraub- oder Crimpröhrchen 1, die aus der analytischen Probenvorbereitung bekannt sind, verwendet.

Ein Satz von Röhrchen 1, die mit der ersten Reaktionskomponente 24 befüllt sind, wird in fester Anordnung auf einer unteren Platte 3 (Reaktionsmatrix) zusammengefaßt. Die Röhrchen 1 werden mit den Dichtungen 4 in den Öffnungen der unteren Platte 3 flüssigkeitsdicht eingesetzt.

An dieser unteren Platte 3 wird auf der Seite der geschlossenen Enden der Röhrchen 1 das Temperiergefaß 2 mit den Befestigungsklammern 10 befestigt. Die Wandung des Temperiergefaßes 2 ist doppelwandig ausgeführt, so daß durch Anlegen eines Vakuums oder durch eine isolierende Füllung im Zwischenraum 8 eine Wärmeisolierung des Temperiergefaßes 2 erreicht wird. Die Zu- und Abführung der Temperierflüssigkeit erfolgt über die entsprechenden Anschlußstutzen 7zu und 7ab.

Dadurch, daß die Verbindung zwischen unterer Platte 3 und Temperiergefaß 2 lösbar gestaltet ist, kann die Temperierung bei geschlossenem Anschluß 7zu über ein einmaliges Befüllen der Temperierkammer 5 mit dem Temperiermedium (z. B. durch Einwerfen von Trockeneis in die Temperierkammer 5) erfolgen.

Auf der Seite der unteren Platte 3, auf der sich die Öffnungen der Röhrchen 1 befinden, wird der Rahmen 12 befestigt. Er enthält die Anschlußstutzen 9 für die Zuleitung des Inertgases. Der Rahmen 12 bildet zusammen mit der unteren Platte 3 den jetzt noch nach oben offenen Raum 6.

Durch diesen Aufbau kann einerseits die Temperierung der Röhrchen 1 erreicht werden, während andererseits im oberen Raum 6 die Öffnungen der Röhrchen 1 mit einem Inertgas umspült werden. Am Rahmen 12 sind Führungsschienen 13 angebracht, die für die Führung der vertikal beweglich angeordneten Teile, die weiter unten erläutert werden, sorgen (Fig. 1).

Die chemischen Reaktionen mit empfindlichen Reagenzien werden in den Röhrchen 1 durchgeführt. Das Zudosieren der jeweils nächsten Reaktionskomponente erfolgt ebenfalls mit solchen Röhrchen 1a.

Das Verschließen dieser Röhrchen 1 bzw. 1a erfolgt mit Verschlüssen 14, ähnlich den handelsüblichen Crimp- oder Schraubverschlüssen (Fig. 2). Statt jedoch die Öffnung des Verschlusses 14 mit einem Septum zu versehen, ist hier eine Sollbruchscheibe 15 (aus Glas, Kunststoff oder einem anderen geeigneten Material) vorgesehen. Ein Durchstoßen dieser Sollbruchscheibe 15 ermöglicht später die Übertragung des Inhalts 24a des oben angeordneten Röhrchens 1a auf das entsprechend darunter angeordnete Röhrchen 1 (Fig. 5).

Gleichzeitig müssen dazu die Sollbruchscheiben 15 durchstoßen und die entstehenden Öffnungen nach außen abgedichtet werden. Diese beiden wichtigen Aufgaben erfüllt erfindungsgemäß eine mittlere Platte 18, die zwei vertikal elastisch zusammenpreßbare Kunststofffolien 20, vorzugsweise aus einem inerten, nicht saugfähigen Schaumstoff, auf beiden Seiten trägt (Fig. 3). In diese Platte 18 sind Öffnungen 22 eingearbeitet, die im Durchmesser etwa den Öffnungen der Verschlüsse 14 entsprechen. Die Anordnung der Öffnungen 22 entspricht der Röhrchenanordnung der unteren Platte 3. In den Öffnungen 22 sind Dorne 19 in beide Richtungen senkrecht zur Ebene der mittleren Platte 18 angeordnet. Diese Dorne 19 sind in der mittleren Platte 18 fest verankert und in der Länge an die Stärke der Kunststofffolien 20 angepaßt. Sie sind so gestaltet, daß sie nur einen geringen Teil der Öffnungen 22 ausfüllen, so daß die Reagenzflüssigkeit 24a ungehindert an den Dornen 19 vorbei strömen kann: Die Kunststofffolien 20 erfüllen zwei Aufgaben: Zum einen dichten sie bei mit mäßiger Kraft aufgesetzten Röhrchen 1 und 1a die Öffnungen der Verschlüsse 14 nach außen hin ab. Bei der Einwirkung einer größeren vertikalen Kraft auf die aufgesetzten Röhrchen 1 bzw. 1a werden die Folien 20 zusammengepreßt und dabei die Dorne 19 freigegeben, die dann die Sollbruchscheiben 15 öffnen.

Die mittlere Platte 18 ist so dimensioniert, daß sie innerhalb des Rahmens 12 vertikal frei beweglich aber horizontal fixiert ist.

In den mit den Verschlüssen 14 verschlossenen Röhrchen 1 und 1a werden die separat vorbereiteten Reaktionslösungen 24 und die Reagenzlösungen 24a (mit erwünschter Konzentration, Menge und Temperatur) gelagert. Zum Zudosieren der Reagenzlösungen 24a zu den Reaktionslösungen 24 werden die entsprechenden

Röhrchen 1a und 1 paarweise mit den Verschlüssen 14 zueinanderstehend angeordnet und die Sollbruchscheiben 15 mit Hilfe der mittleren Platte 18, die in Fig. 4 in einer besonderen Form 33 dargestellt ist, geöffnet. Während des Aufeinanderzubewegens des oberen Röhrchens 1a und des unteren Röhrchens 1 werden die Kunststoffolien 20 zusammengepreßt, und diese geben dabei die Dorne 19 frei. Die Dorne 19 öffnen die Sollbruchscheiben 15, wobei die Inhalte 24 und 24a der Röhrchen 1 und 1a vereinigt werden.

Die Röhrchen 1a mit den Reagenzlösungen 24a werden in der oberen Platte 3a (Reagenzienmatrix) angeordnet (Fig. 5). Das Muster der Anordnung entspricht spiegelbildlich dem der unteren Platte 3 (Reaktionsmatrix). Die Maße der oberen Platte 3a sind so gewählt, daß diese Platte 3a innerhalb des Rahmens 12 vertikal beweglich ist, horizontal dagegen aber nur ein geringer Spielraum besteht. Die Röhrchen 1a sind durch die Dichtungen 4a flüssigkeitsdicht in der oberen Platte 3a eingesteckt. An dieser oberen Platte 3a kann ebenfalls ein Temperierbehälter 2a befestigt werden. Der Behälter 2a ist so konstruiert (isolierende Wandgestaltung 8a, Zu- und Ableitungen 7zu und 7ab für Temperierflüssigkeit), daß die Reagenzlösungen 24a in den Röhrchen 1a auch bei tiefen Temperaturen temperiert werden können.

Zur Durchführung der Reaktionen werden nacheinander die mittlere Platte 18 und die obere Platte 3a mit Temperiergefäß 2a innerhalb des Rahmens 12 auf die untere Platte 3 mit Temperiergefäß 2 gesteckt, wobei der Raum 6 bereits intensiv mit Inertgas gespült wird. Diese zusammengesetzte Apparatur wird in den Fixierahmen 26 eingesetzt, und der Inertgasstrom kann reduziert werden.

Für den Start der Reaktionsstufe wird die obere Platte 3a mit Hilfe der Spindel 27 und der Andruckplatte 28 so auf die untere Platte gepreßt, daß die Sollbruchscheiben 15 von den Dornen 19 gleichzeitig durchstoßen werden. In dieser Position werden die Platten 3, 3a und 18 solange fixiert, wie die Reaktionsstufe abläuft (Fig. 5).

Während der Reaktionszeit kann das Gerät in eine Schüttel- oder Vibriermaschine eingespannt werden, oder es wird ein handelsübliches Mehrfachrührsystem für Magnetrührer eingesetzt. Nach Beendigung dieser ersten Reaktionsstufe wird der Inertgasstrom wieder verstärkt und die Apparatur aus der Fixiervorrichtung 26 genommen. Die obere Platte 3a wird entfernt, und eine neue obere Platte 3a (zweite Reagenzienmatrix) wird in den Rahmen 12 eingeschoben und die Öffnung der Sollbruchscheiben 15 wiederholt, wodurch die zweite Stufe der Reaktion eingeleitet wird. So werden stufenweise die für die Synthese notwendigen Reagenzien 24a dosiert (Fig. 5).

Eine Weiterbildung der mittleren Platte 18 sieht vor, daß sie nicht starr konstruiert ist, sondern daß sie als Folie ausgebildet ist. Dadurch ist die ganze mittlere Platte 18 flexibel und manuell mit einer Schere schneidbar. Hintergrund dieser Weiterbildung ist die Tatsache, daß die mittlere Platte 18 bei Durchführung der Reaktionen aggressiven Chemikalien ausgesetzt ist. Dies führt zum Verschleiß, wodurch insbesondere die Abdichtfunktion nicht mehr gewährleistet ist. Somit muß die mittlere Platte 18 häufiger ersetzt werden.

Da aber das Laborgerät in mehreren Ausführungsgrößen hergestellt wird (z. B. mit Platz für 9, 12, oder 24 Reaktionsröhrchen) müßte für jede Größe die entsprechende mittlere Platte 18 produziert werden. Dieser Aufwand läßt sich minimieren, indem die mittlere Platte

18 als Folie ausgeführt und nur eine Ausführungsgröße dieser mittleren Platte hergestellt wird. Der Anwender kann seine mittlere Platte 18 mit der benötigte Größe aus dieser Folie ausschneiden.

Aus gleichem Grund ist eine besondere Ausbildung der mittleren Platte 18 als Ring 33, der zwischen jedem Röhrchenpaar 1 und 1a einzeln positioniert wird, vorgesehen. Somit kann die Anzahl der Vorrichtungen zum Durchstoßen der Sollbruchscheiben 15 und zum Abdichten des entstehenden Reaktionsraumes der Anzahl der verwendeten Röhrchen 1 und 1a angepaßt werden (Fig. 4).

Zur Verwendung von besonders empfindlichen Reagenzien ist die Weiterbildung 4 vorgesehen. Dadurch, daß der durch untere und obere Platte 3, 3a sowie Rahmen 12 gebildete Raum 6 besonders abgedichtet wird, ist es möglich, durch einen Saugstutzen im Rahmen 12 Vakuum anzulegen und so die Luft vor Einblasen des Inertgases zu entfernen. Durch wechselweises Absaugen und Spülen mit Inertgas lassen sich Luftsauerstoff und Feuchtigkeit in diesem Bereich auf ein Minimum reduzieren.

Unteransprüche 5—8 behandeln verschiedene Weiterbildungen des Verschlusses 14.

In dem Material, aus dem die Sollbruchscheiben 15 bestehen, sind die späteren Bruchlinien schon eingearbeitet. Dieses kann durch kreuzweises, kreisförmiges oder sternförmiges Anritzen des Materials oder durch das Einpressen von Schwächungslinien erfolgen. Dadurch wird der Kraftaufwand zum Durchstoßen der Sollbruchscheibe 15 verringert. Auch kann diese Sollbruchscheibe anstelle der Öffnung bereits direkt in die Verschlußkappe 14 integriert und die Bruchstellen dort vorgebildet sein.

Ist das Material der Sollbruchscheiben 15 nicht selbstdichtend, so wird die Dichtheit des Verschlusses 14 durch Einlegen der Dichtringe 16 gewährleistet.

Ein Problem besteht im Befüllen der Röhrchen 1 bzw. 1a im Zuge der Reaktionsvorbereitung. Weniger empfindliche Substanzen können direkt in die offenen Röhrchen 1, 1a hineingegeben werden, wenn diese sich im unteren Teil des Laborgerätes (untere Platte 3 mit aufgesetztem Rahmen 12) befinden und durch Zustrom von Inertgas, das vorzugsweise schwerer als Luft ist, der Raum 6 vor Umgebungseinflüssen geschützt ist. Für besonders empfindliche Substanzen empfiehlt sich jedoch das Befüllen von bereits verschlossenen Röhrchen 1 bzw. 1a. In der in Fig. 2 gezeigten Ausführungsform enthält der Verschluß 14a neben der Öffnung für die Sollbruchscheibe 15 eine zweite Öffnung 17, in der sich ein Septum befindet. Durch dieses hindurch kann mit einer Spritze das Reagenz 24 bzw. 24a gegeben werden.

Für bestimmte Zwecke kann es wichtig sein, während der Reaktion über Sensoren verschiedene Parameter dieser Reaktion zu verfolgen, z. B. die Temperatur. Dafür eignet sich die Ausführungsform des Verschlusses 14b. In diesem Verschluß sind ein Sensor 11 (z. B. ein Temperaturfühler) so angebracht, daß dieser nach Aufschrauben des Verschlusses 14b auf das Röhrchen 1 in die Reaktionslösung 24 eintaucht. Nach außen sind Anschlußleitungen geführt, welche die elektrischen Informationen an ein Registriergerät weitergeben (Fig. 2).

Werden Düsen 35 und Zuleitungen 36 für Inertgas auf der mittleren Platte 18 angebracht, so ist es möglich, jede einzelne Verbindungsstelle zwischen zwei Röhrchen 1 und 1a mit Inertgas zu spülen. Dieses verstärkt den Schutz der empfindlichen Reagenzien beim Wechsel der oberen Platte 3a (Fig. 6).

Anstelle der Röhrchen 1a können speziell angefertigte Ampullen mit den Reagenzienlösungen 24a in die obere Platte 3a eingesetzt werden. Diese besitzen eine den Verschlüssen 14 nachgebildete Fläche mit der vorgebildeten Sollbruchscheibe 15. Ähnlich wie bei der Nutzung der Röhrchen übernimmt die mittlere Platte 18 hier die Öffnung der Sollbruchscheibe 15 und die Abdichtung der entstehenden Öffnung nach außen.

Fig. 7 zeigt einen Ausschnitt einer besonderen Ausführungsform der mittleren Platte 18. Die Dorne 19 sind hier durch die Hohlzylinder 34 ersetzt. Die Hohlzylinder 34 können, wie in Fig. 7 gezeigt wird, eine Sollbruchscheibe 15 aus einem flexiblen und inerten Kunststoff, in welcher die potentiellen Bruchlinien schon vorgefertigt sind, durchstoßen. Dabei klappt die nun geöffnete Sollbruchscheibe 15a sternförmig in Richtung der Röhrchenwand aus. Dadurch befindet sie sich zwischen der inneren Röhrchenwand und zwischen der äußeren Zylinderwand, so daß sie zur Abdichtung des Reaktionsraums zur Umgebung beiträgt. Nach Verbindung zweier Röhrchen durch den Hohlzylinder 34 entsteht ein gemeinsamer Reaktionsraum.

Die Hohlzylinder 34 werden ebenfalls matrixartig auf der mittleren Platte 18 zusammengefaßt, so daß auch hier mehrere Reaktionen gleichzeitig mittels Durchstoßens der Bruchflächen 15 eingeleitet werden. Versuche ergaben, daß diese Weiterbildung der mittleren Platte 18 ebenfalls vorteilhaft zum Öffnen spröder Bruchflächen 15 (z. B. aus Glas) geeignet ist. Dabei wirkt der Hohlzylinder 34 selbst an der Innenwand des Gefäßhalses der Röhrchen 1, 1a als Dichtung, wenn er den entsprechenden Außendurchmesser aufweist.

Eine andere Ausführungsform der Erfindung kann realisiert werden, indem die mittlere Platte 18 Dorne 19a bzw. Hohlzylinder 34 nur in Richtung der oberen Platte 3a trägt, und in die untere Platte 3 bereits geöffnete Hohlgefäße 1 entsprechender Paßform eingesetzt werden, die eine Abdichtung an der mittleren Platte 18 erlauben.

Eine weitere Ausführungsform der mittleren Platte 18b besitzt ebenfalls nur in Richtung der oberen Platte die Dorne 19a und an der unteren Seite Schraubgewinde mit Dichtungen, in die die unteren Hohlgefäße 1 dicht eingeschraubt werden. Dadurch kann auf die untere Platte 3 verzichtet werden und das Temperiergefäß 2 und der Rahmen 12 werden direkt an die mittlere Platte 18b befestigt. Dies ermöglicht eine Abdichtung gegenüber der Temperierflüssigkeit des unteren Temperiergefäßes 2 sowie einen einfacheren Aufbau des Laborgerätes (Fig. 8).

Patentansprüche

1. Laborgerät zur gleichzeitigen, manuellen Durchführung mehrerer chemischer Reaktionen mit empfindlichen Reagenzien unter Temperierung bei Temperaturen unterhalb der Siedepunkte der beteiligten Komponenten und unter sauerstoff- und wasserfreien Bedingungen nach einem Stecksystem, **dadurch gekennzeichnet**, daß in verschließbaren Hohlgefäßen (1) eine Reaktionskomponente oder eine Lösung derselben (24) vorgelegt wird, wobei die Hohlgefäße (1) in Öffnungen einer unteren Platte (3) eingesteckt sind, und daß eine zweite, obere Platte (3a) eine ebensolche, der unteren Platte (3) entsprechend spiegelbildlich ausgeführte Anordnung von Hohlgefäßen

(1a), die die zweite Reaktionskomponente oder eine Lösung derselben (24a) enthalten, trägt und diese obere Platte (3a) über der unteren Platte (3) vertikal beweglich angeordnet wird, wobei sich die Öffnungen der Hohlgefäße (1) und (1a) gegenüberstehen,

und daß die Hohlgefäße (1, 1a) der oberen und der unteren Platte (3, 3a) jeweils Verschlüsse (14) mit Öffnungen tragen, wobei sich zwischen Hohlgefäß (1, 1a) und Verschuß (14) eine Sollbruchscheibe (15) befindet, die vorzugsweise aus Glas, Keramik oder Kunststoff besteht, welche auf mechanischen Druck von außerhalb des Hohlgefäßes (1, 1a) hin zerbricht oder aufspringt,

und daß zwischen der oberen und der unteren Platte (3, 3a) eine dritte, mittlere Platte (18) mit einer der unteren Platte (3) und der oberen Platte (3a) entsprechenden Anordnung von Öffnungen (22) vertikal beweglich angeordnet wird, und daß in den Öffnungen (22) dieser mittleren Platte (18) Dorne (19) aus einem harten Material, vorzugsweise aus Metall, Glas, Keramik oder Kunststoff oder Kombinationen aus diesen, in beiden Richtungen senkrecht zur Ebene der Platte (18) befestigt sind, wobei der Querschnitt der Öffnungen (22) und der Öffnungen der Verschlüsse (14) durch die Dorne (19) nur zu einem Teil ausgefüllt wird,

und daß die Dorne (19) in den Öffnungen (22) der mittleren Platte (18) die notwendige Länge haben, um die Sollbruchscheiben (15) in den Verschlüssen (14) der Hohlgefäße (1, 1a), welche in der unteren und oberen Platte (3, 3a) angeordnet sind, zu öffnen, wenn die obere und die untere Platte (3, 3a) auf die mittlere Platte (18) zu bewegt werden, wodurch die im oberen Hohlgefäß (1a) enthaltene Flüssigkeit (24a) durch die Öffnung (22) der mittleren Platte (18) in das entsprechende, gleichzeitig geöffnete Hohlgefäß (1) der unteren Platte (3) ablaufen kann, so daß nach dem Öffnen der Sollbruchscheiben (15) durch jedes Gefäßpaar (1, 1a) ein einheitlicher, nach außen abgeschlossener Reaktionsraum gebildet wird,

und daß auf beiden Seiten der mittleren Platte (18) um die Öffnungen (22) herum ein dichtendes und vertikal elastisch zusammenpreßbares Kunststoffmaterial (20) angebracht ist, welches im zusammengepreßten Zustand die Dorne (19) soweit freigibt, daß diese die Sollbruchscheiben (15) öffnen können, wobei das durch die aufgesetzten Hohlgefäße (1, 1a) zusammengepreßte Kunststoffmaterial (20) gleichzeitig den neu entstandenen Reaktionsraum nach außen hin abdichtet,

und daß das Kunststoffmaterial (20) im nicht zusammengepreßten Zustand eine solche Stärke besitzt, daß es schon dichtend auf den Bereich der Verschlüsse (14) wirkt, bevor die Sollbruchscheiben (15) vollständig aufgebrochen sind, wobei die Dorne (19) erst durch den mechanischen Druck, der nötig ist, das elastische Kunststoffmaterial (20) zusammenzupressen, freigegeben werden und somit eine unbeabsichtigte Öffnung der Sollbruchscheiben (15) verhindert wird,

und daß die obere Platte (3a) durch eine andere, baugleiche und ebenfalls mit entsprechenden, mit einem Reagenz oder Lösung des Reagenz (24a) gefüllten Hohlgefäßen (1a) mit Verschlüssen (14), die unversehrte Sollbruchscheiben (15) enthalten, be-

setzte Platte (3a) ausgetauscht werden kann und beim Aufstecken dieser neuen, oberen Platte (3a) auf die mittlere Platte (18) wiederum die Sollbruchscheiben (15) der Hohlgefäße (1a) der oberen Platte (3a) unter mechanischem Druck durch die Dorne (19) geöffnet werden, wodurch das neue Reagenz (24a) in jedes einzelne untere Hohlgefäß (1) zudosiert und somit die nächste Stufe der Reaktion eingeleitet wird, so daß auf diese Weise mehrstufige Reaktionen durch aufeinanderfolgendes Aufstecken der oberen Platte (3a) mit den Hohlgefäßen (1a) durchführbar sind, und daß die aufeinandergesteckten untere, mittlere und obere Platte (3, 18, 3a) gemeinsam so in einem Rahmen (12) angeordnet werden, daß zwischen den Platten (3, 18, 3a) und dem Rahmen (12) ein Raum (6) entsteht, der über Zuleitungen (9), die sich im Rahmen (12) befinden, mit Inertgas gespült werden kann, so daß stets und insbesondere bei der Abnahme der oberen Platte (3a) und dem Neueinstecken der neuen oberen Platte (3a) durch intensives Spülen des dabei nach oben geöffneten Raumes (6) die Inertgasatmosphäre in den Hohlgefäßen (1) und in der Umgebung der Hohlgefäßöffnungen aufrecht erhalten wird, und daß Temperiergefäße (2, 2a) mit entsprechenden Zu- und Ableitungen für die Temperierflüssigkeit (7zu, 7ab) an der oberen (3a) oder unteren Platte (3) oder an beiden Platten (3, 3a) jeweils an der Seite, die den Öffnungen der Hohlgefäße (1, 1a) abgewandt ist, dergestalt angebracht werden, daß der untere Teil der Hohlgefäße (1, 1a) von Temperierflüssigkeit umströmt wird, wobei die Hohlgefäße (1, 1a) in den Öffnungen der Platten (3, 3a) dichtend eingesteckt sind, so daß die Temperierflüssigkeit nicht in den Raum (6) zwischen den Platten (3, 3a, 18) und dem Rahmen (12) eindringen kann.

2. Laborgerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Platte (18) selbst als Folie ausgebildet ist, wodurch sie flexibel und manuell schneidbar gestaltet ist.

3. Laborgerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Platte (18) durch einzelne Ringe (33) für jedes Hohlgefäßpaar (1, 1a) ersetzt wird, die jeweils die Dorne (19) enthalten und das vertikal elastisch zusammenpreßbare Kunststoffmaterial (20) tragen.

4. Laborgerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Raum (6), der zwischen der unteren Platte (3) und der oberen Platte (3a) bei eingesteckten Hohlgefäßen (1, 1a) gebildet wird, so abgedichtet ist, daß wechselseitig mit Inertgas gespült und mit Unterdruck abgesaugt werden kann, so daß dadurch Feuchtigkeit und Sauerstoff in dem Raum (6) auf ein Minimum reduziert werden.

5. Laborgerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß an den Sollbruchscheiben (15) in den Verschlüssen (14) der Hohlgefäße (1, 1a) die Bruchstellen schon vorgebildet sind, oder daß in den Verschlüssen (14) die Sollbruchscheiben (15) durch Vorgabe der Bruchstellen direkt integriert sind.

6. Laborgerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein oder mehrere Dichtungsringe (16) zwischen Sollbruchscheibe (15), Hohlgefäß (1, 1a) und/oder Verschluß (14) gelegt werden.

7. Laborgerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verschlüssen (14a), die die Sollbruchscheiben (15) enthalten, eine zweite Öffnung (17) eingearbeitet ist, die durch ein Septum abgedichtet wird und durch die die Hohlgefäße (1, 1a) bei geschlossenem Verschluß (14a) mittels Spritzen befüllbar sind.

8. Laborgerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verschlüsse (14b) der Hohlgefäße (1, 1a) Träger zusätzlicher Sensoren (11) (Temperaturfühler, Elektroden, Faseroptiken u. a.), die in die Reaktionsflüssigkeit (24, 24a) hineinragen, sind.

9. Laborgerät nach Ansprüchen 1, 2 und 4—8, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Platte (18) Träger zusätzlicher Funktionen wie Düsen (35) und Zuleitungen (36) zur zusätzlichen Inertgasspülung ist.

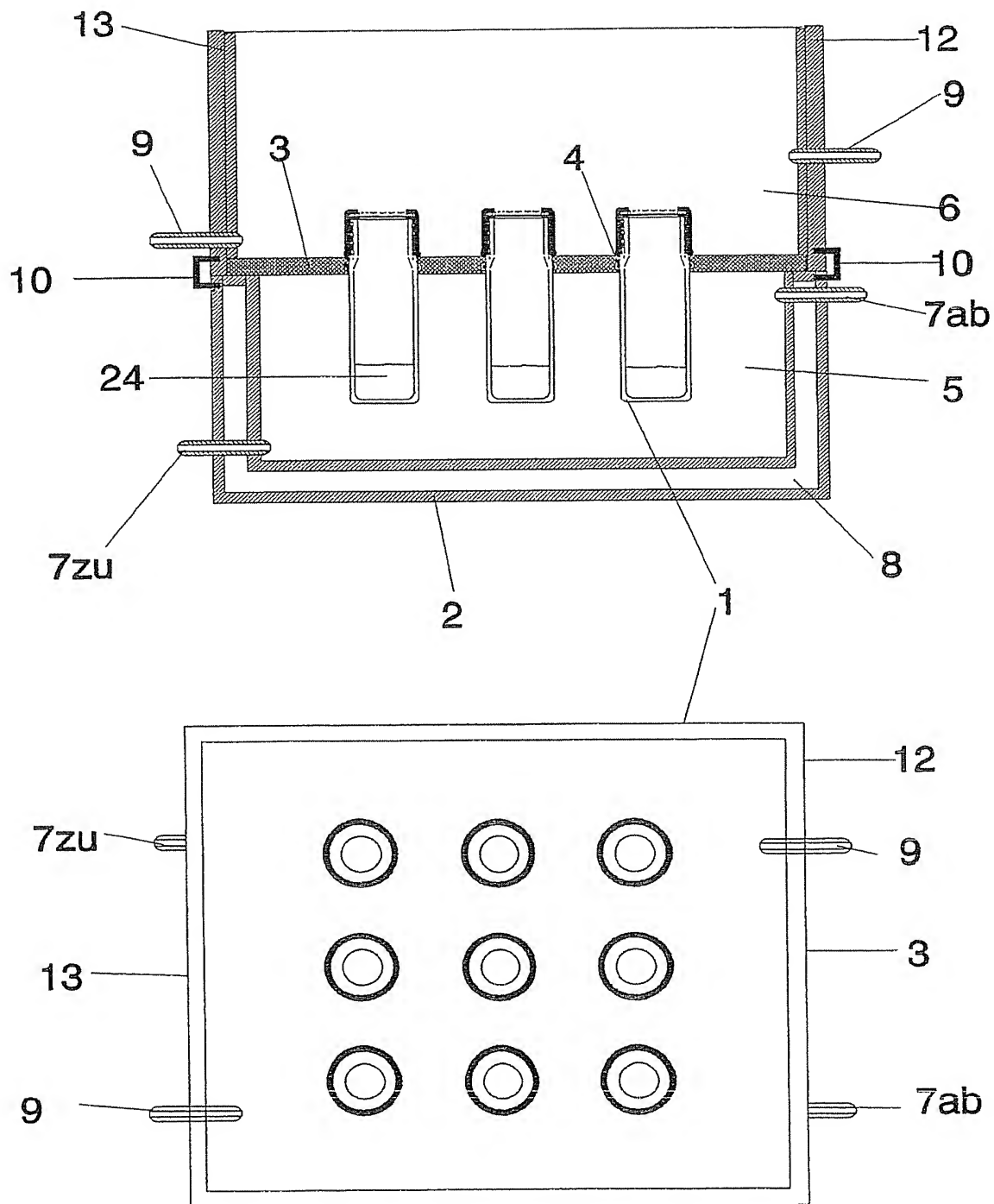
10. Laborgerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß anstelle der Hohlgefäße (1, 1a) mit Verschluß (14) und Sollbruchscheibe (15) spezielle, mit Reagenzlösung (24, 24a) gefüllte Ampullen in die untere und/oder obere Platte (3, 3a) eingesetzt werden, deren Form so den Hohlgefäßen (1, 1a) und dem Verschluß (14) mit Sollbruchscheibe (15) nachgebildet ist, daß nach der Öffnung der Ampullen durch die Dorne (19) der mittleren Platte (18) ein problemloser Übertritt der Reagenzlösungen (24a) in die unteren Hohlgefäße (1) erfolgt und die Abdichtung durch das vertikal elastisch zusammenpreßbare Kunststoffmaterial (20) ebenfalls erfolgt.

11. Laborgerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in den Öffnungen (22) der mittleren Platte (18) anstelle der Dorne (19) Hohlzylinder (34) aus einem harten Material wie Glas, Keramik, Kunststoff oder Metall oder einer Kombination aus diesen, angebracht sind, deren Außendurchmesser etwa dem Innendurchmesser der Öffnungen der Verschlüsse (14) bzw. der Ampullen nach Anspruch 10 entsprechen, und daß diese Hohlzylinder (34) anstelle der Dorne (19) die Sollbruchscheiben (15) der Verschlüsse (14) der Hohlgefäße (1, 1a) bzw. der Ampullen nach Anspruch 10 durchstoßen.

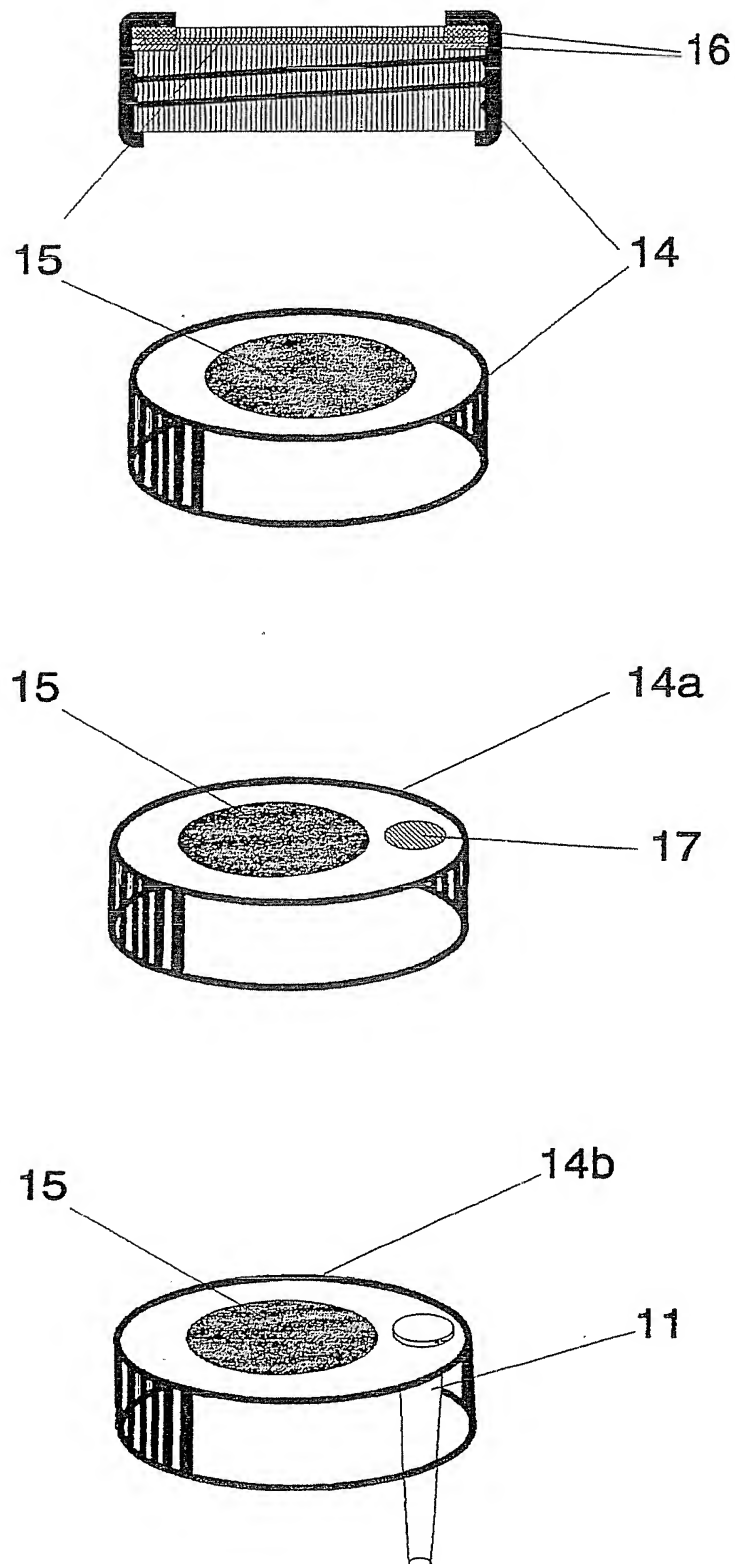
12. Laborgerät nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Platte (18) Dorne (19a) bzw. Hohlzylinder (34) nur in Richtung der oberen Platte (3a) trägt, und daß in die untere Platte (3) bereits geöffnete Hohlgefäße (1) entsprechender Paßform eingesetzt werden, so daß eine Abdichtung mit der mittleren Platte (18) erfolgen kann.

13. Laborgerät nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Platte (18a) Schraubgewinde für die unteren Hohlgefäße (1), die ebenfalls Schraubgewinde an der Öffnung haben, besitzt und diese Hohlgefäße (1) ohne Verschluß an die mittlere Platte (18a) gekoppelt werden, so daß die untere Platte (3) wegfällt und das untere Temperiergefäß (2) an der mittleren Platte (18a) befestigt wird und somit ein einfacherer Aufbau des Laborgerätes und eine Abdichtung gegenüber der Temperierflüssigkeit des unteren Temperiergefäßes (2) erreicht wird.

Hierzu 8 Seite(n) Zeichnungen

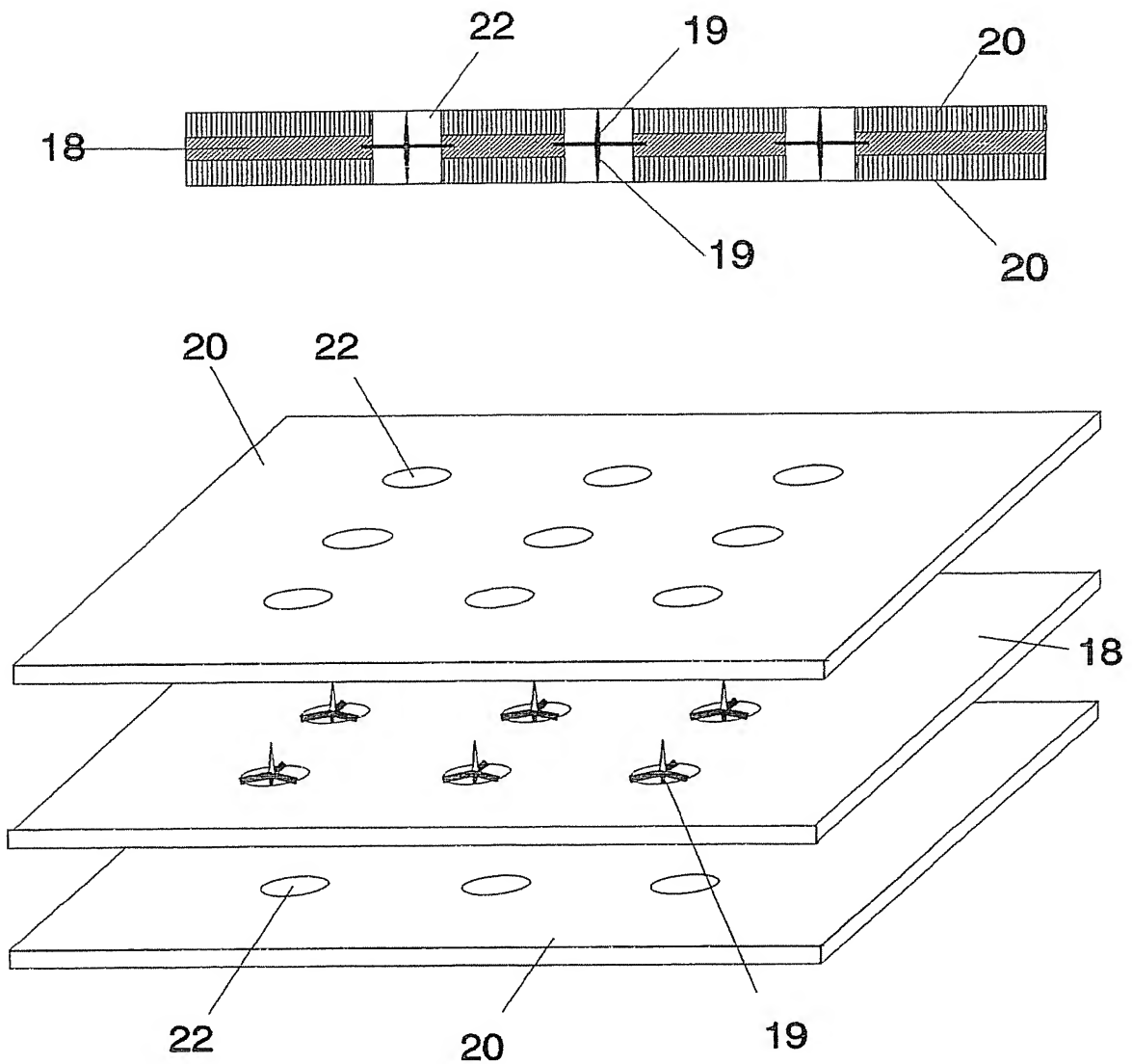


Figur 1 ✕

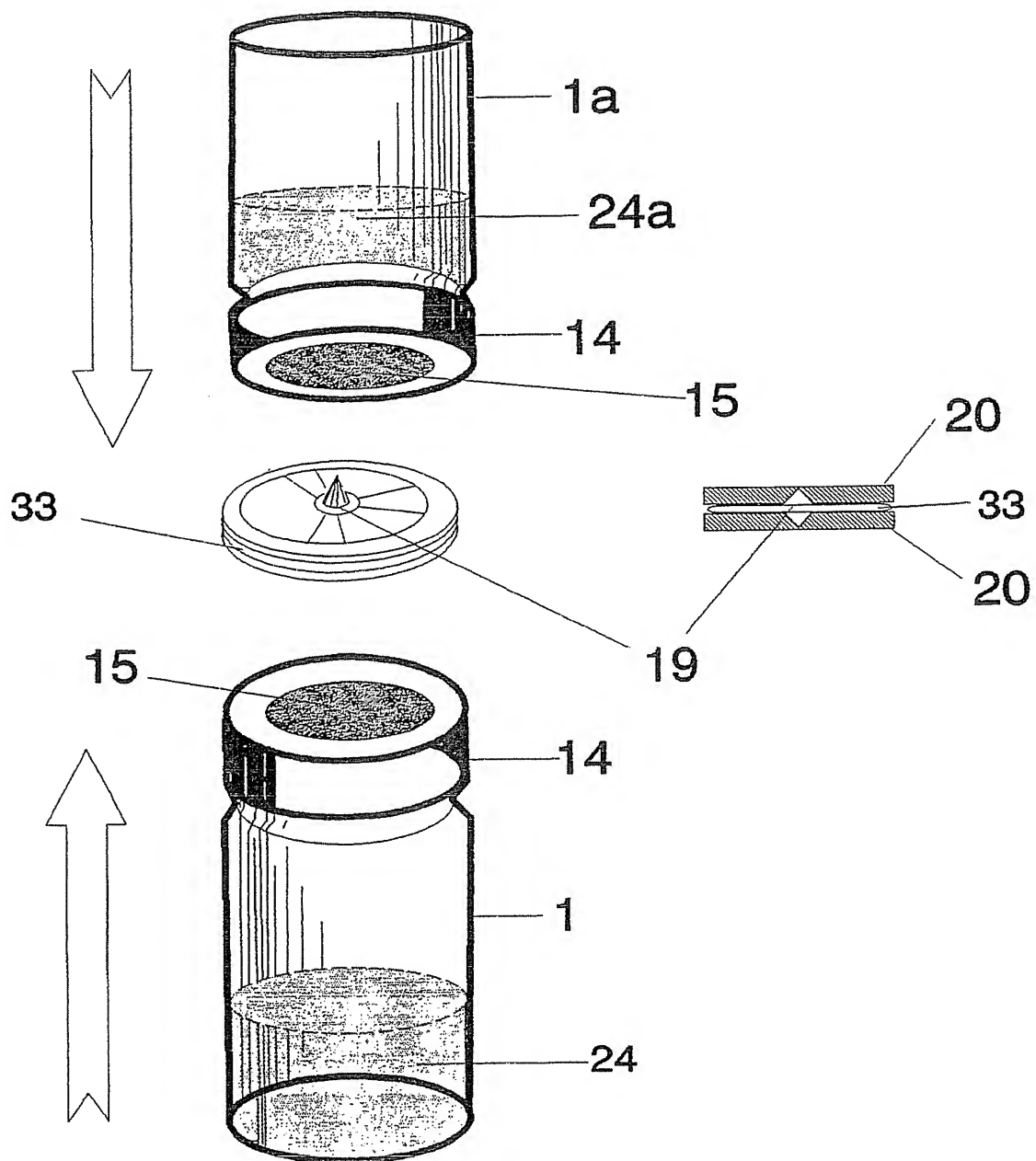


Figur 2

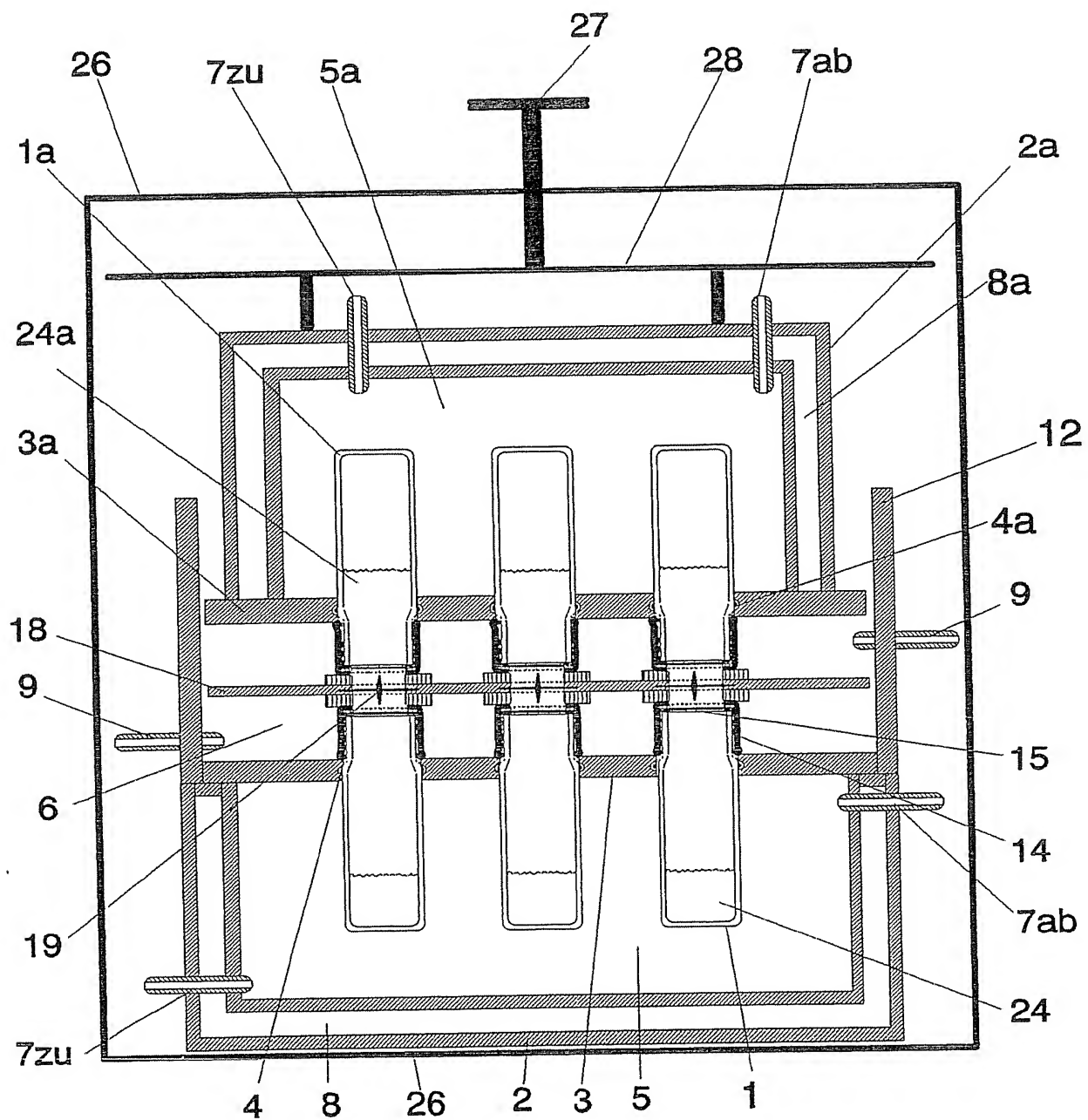
602 042/343



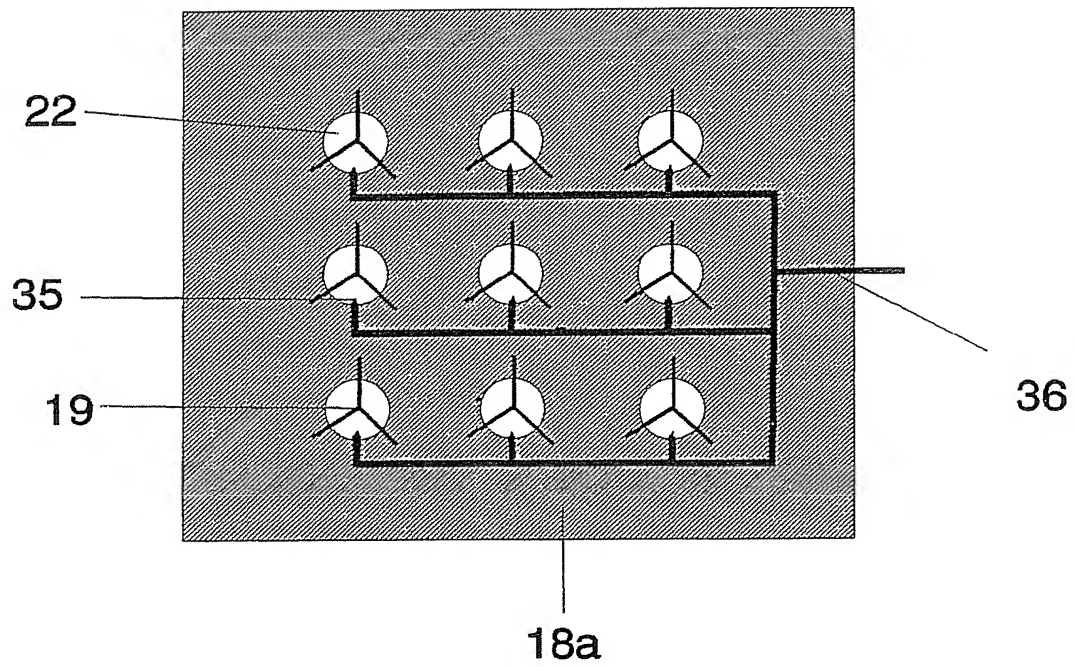
Figur 3



Figur 4

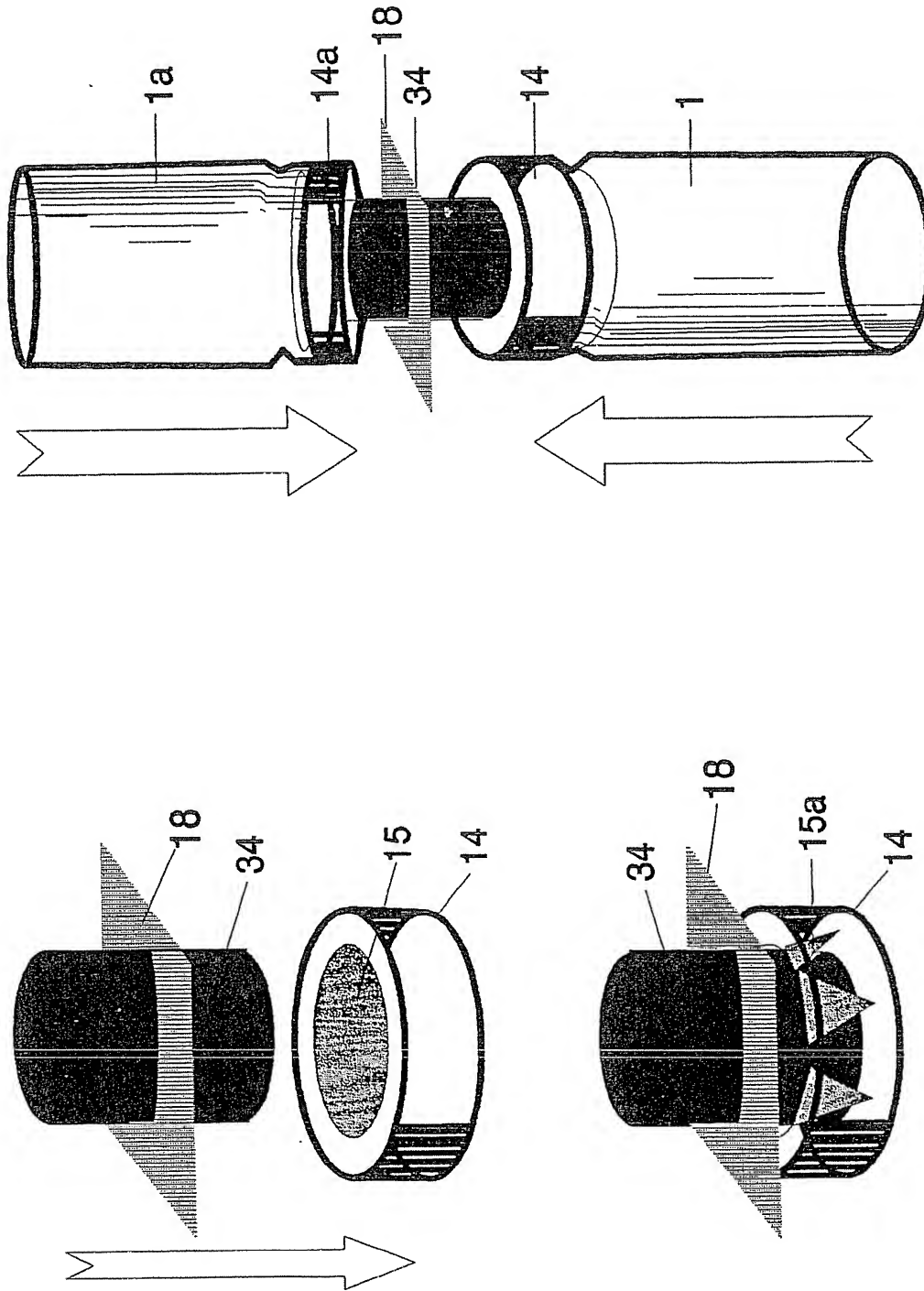


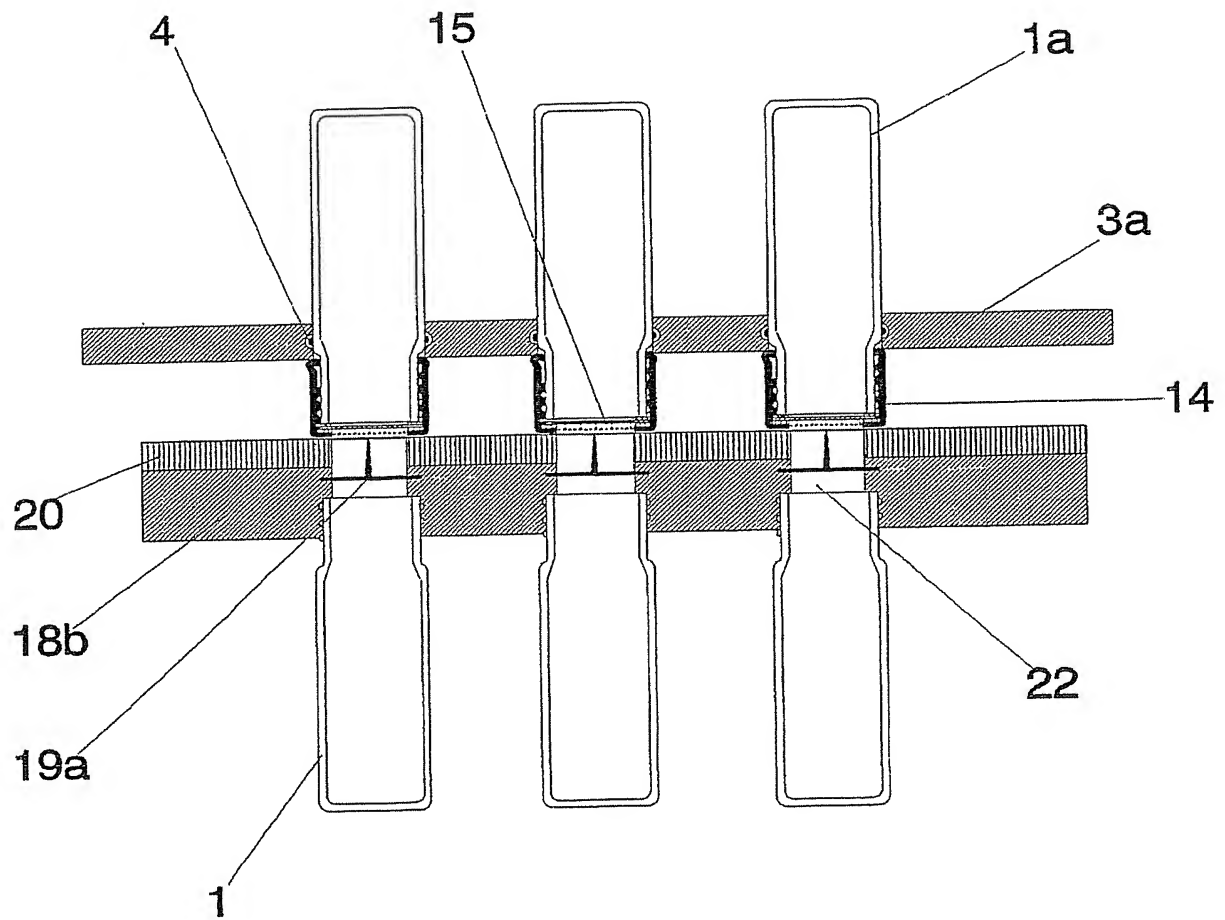
Figur 5



Figur 6

Figur 7





Figur 8

Column 1 (Line 3 through 21)

Description

The invention relates to a laboratory device for the simultaneous, manual execution of several chemical reactions with sensitive reagents on a micro-scale according to using a plug-in system when tempering under the boiling points of the components involved and under oxygen-free and anhydrous conditions.

Series of chemical reactions are often not carried out directly for the purpose of obtaining a substance but are used to maintain an analytical variable such as yield, selectivity or speed of the reaction, which is required for the optimization of synthesis processes or to find new synthesis channels. Furthermore, in modern synthesis chemistry, more and more reactions are tested with very reactive reagents, which require that oxygen and/or moisture be excluded and, due to the high reactivity of the reagents, require very low temperatures (up to -100°C) for a reaction check.

Column 3 (Line 52 through 68)

A laboratory device developed for this purpose is characterized by the fact that a reaction component or a solution of that component is presented in sealable vessels while the vessels are arranged in the apertures of a bottom disk, and by the fact that

a second, top disk supports a mirror-image configuration of vessels of the same type corresponding to the bottom disk, which contain the second reaction component or a solution, and this top disk is positioned with the ability to move vertically over the bottom disk where the apertures of the vessels of both disks are opposite,

and by the fact that the vessels of the top and the bottom disk each support seals with apertures. A breaking washer is located here that is preferably made of glass, ceramic or plastic, which either breaks or bursts open in reaction to mechanical pressure outside of the vessel,

Column 4

and by the fact that a third, vertically moveable center disk with an arrangement of apertures corresponding to the lower disk and the upper disk is disposed between the bottom disk and the top disk,

and by the fact that mandrels made of hard material, preferably made of metal, glass, ceramic or plastic or combinations of these materials, are attached in both directions vertically to the level of the disk in the apertures of this center disk with the cross section of the apertures and the apertures of the seals being only partially filled by the mandrels,

and by the fact that the mandrels in the apertures of the center disk have the required length in order to open the breaking washers in the seals of the hollow vessels, which are arranged in the bottom and top disk, when the top and bottom disk are moved toward the center disk, whereby the fluid contained in the top hollow vessel can flow through the aperture of the center disk into the corresponding, simultaneously opened hollow vessel of the bottom disk in such a way that each vessel pair forms a uniform reaction area that is closed to the outside after the breaking washers open,

and by the fact that a sealing and vertically, elastically compressible plastic material is attached on both sides of the center disk around the apertures, which, in a compressed state, can release the mandrels to such an extent that the breaking washers can open, wherein the plastic material compressed by the vessels being placed on it simultaneously seals the newly created reaction area toward the exterior,

and by the fact that the vertically, elastically compressible plastic material, when not in a compressed state, has a strength which already has a sealing effect on the seals before the breaking washers are completely broken through, wherein the mandrels are only released by the mechanical pressure that is required to compress the plastic material and unintentional opening of the breaking washers is thereby prevented, and by the fact that the top disk can be replaced by another disk of the same construction and also equipped with the corresponding vessels with seals filled with a reagent or a solution of the reagent, which in turn contain breaking washers and, when placing this new, top disk onto the center disk, the breaking washers of the vessels of the bottom disk are opened by the mandrels under mechanical pressure, whereby the new reagent is dispensed to each individual bottom hollow vessel, thereby initiating the next stage of the reaction so that multi-level reactions can be executed in this manner through the sequential placement of the top disk with the vessels, and by the fact that the assembled bottom, top and center disks are arranged together in a frame in such a way that a space is created between the disks and the frame which can be flushed with inert gas via supply lines so that continuously, and particularly when removing the top disk and reinserting the new top disk, the inert gas atmosphere is maintained in the area of the hollow vessels through the intensive flushing of the area which opens upwards,

Column 5 (Line 1 through 32)

and that tempering vessels with corresponding supply and discharge lines for the tempering fluid are attached to the top or bottom disk or to both disks, on the side, in each case, that faces the apertures of the hollow vessels, in such a way that tempering fluid flows around the bottom part of the hollow vessels, the hollow vessels being inserted with a sealing effect in the disk apertures so that the tempering fluid cannot penetrate into the space between the disks and the frame.

The invention allows for a completely new method of operation in the fields of chemical synthesis research and development, in which a number of reactions must be executed comparably in small volumes under oxygen-free and anhydrous conditions, e.g., during method screening of chemical syntheses or for the reaction optimization of such newly discovered synthesis channels.

This new method of operation entails the following benefits:

A greater number of reactions can be executed simultaneously and under identical conditions.

To perform the synthesis, these filled test tubes are arranged according to the planned reaction steps in a matrix-like manner in the bottom disk (reaction matrix) and in the required number of top disks (reagent matrices). The tempering vessels are connected to these disks. These units are stable, easy to handle and temper well.

Column 7 (Line 51 through 68)

Screw or crimping pipes **1**, which are known from the analytical sample preparation, are used as hollow vessels with seals.

A set of test tubes **1**, which are filled with the first reaction components **24**, is combined in a fixed configuration on a bottom disk **3** (reaction matrix). The test tubes **1** are used with the seals **4** in the apertures of the bottom disk **3** to be sealed to protect against the penetration of fluids.

On this bottom disk **3**, the tempering vessel **2** is attached with the fastening clamps **10** on the side of the closed ends of test tube **1**. The wall of the tempering vessel **2** is designed to have a double wall so that heat insulation of the tempering vessel **2** is achieved by adding a vacuum or an insulating filling in the intermediate space **8**. The supply and discharge of the tempering fluid occurs via the corresponding connection supports **7zu** (in) and **7ab** (out).

Column 8

Due to the fact that the connection between the bottom disk **3** and the tempering vessel **2** is designed to be detachable, the tempering can occur with closed connection **7zu** by filling the temperature chamber **5** once with the tempering medium (e.g., by inserting dry ice into the tempering chamber **5**).

The frame **12** is attached on the side of bottom disk **3**, where the apertures of test tube **1** are located. It includes the connection supports **9** for the supply of inert gas. The frame **12** with bottom disk **3** forms the open area **6**, which still projects upward.

Due to this construction, it is possible to both temper in the test tube **1** while in the top space **6** the apertures of the test tubes **1** are flushed with an inert gas. Guide tracks **13** are attached to frame **12** that are responsible for guiding the parts arranged to have vertical motion. They will be explained in greater detail below (**Fig. 1**).

The chemical reactions with sensitive reagents are performed in the test tubes **1**. The next reaction components in each case are also dispensed with this type of test tubes **1a**.

These test tubes **1** or **1a** are closed with plugs **14**, similar to commercial crimp or screw plugs (**Fig. 2**). However, instead of equipping the plug **14** with a septum, here a breaking washer **15** (made of glass, plastic or another appropriate material) is provided. A penetration of this breaking washer **15** later makes it possible to transfer the content **24a** of the test tube **1a** arranged on top to the corresponding test tube **1** arranged below it (**Fig. 5**).

At the same time, the breaking washers **15** must be penetrated and the resulting apertures sealed outward. According to the invention, both of these important functions are performed by a center disk **18** that supports two vertically elastic plastic films **20**, preferably made of an inert, non-absorbent foam, on both sides (**Fig. 3**). Apertures **22** are integrated into this disk **18** that approximately correspond to the apertures of the plugs **14** in diameter. The arrangement of the apertures **22** corresponds to the test tube arrangement of the lower disk **3**. Mandrels **19** are arranged in the apertures **22** in both directions vertical to the level of the center disk **18**. These mandrels **19** are fixed in center disk **18** and are adjusted in length to the thickness of the plastic films **20**. They are designed in such a way that they only fill a minimal portion of the apertures **22**, so that the reagent fluid **24a** can flow past the mandrels **19** without restriction. The plastic films **20** perform two functions: first, they seal the apertures of the plugs **14** outward for test tubes **1** or **1a** attached with moderate force. When greater vertical force is exerted on the attached test tubes **1** or **1a**, the films **20** are compressed, during which the mandrels **19** are released which then open the breaking washers **15**.

The center disk **18** is proportioned in such a way that it has free vertical motion within the frame **12** but is fixed in place horizontally.

The separately prepared reaction solutions **24** and **24a** (with the desired concentration, volume and temperature) are stored in test tubes **1** and **1a** sealed with plugs **14**. To dispense the reagent solutions **24a** to reaction solutions **24**, the corresponding

Column 9

test tubes **1a** and **1** are arranged in pairs with the plugs **14** together and the breaking washer **15** is opened using the center disk **18**, which is shown in **Fig. 4** in a special form **33**. While the top test tube **1a** and the bottom test tube **1** move together, the plastic films **20** are pressed together and here they release the mandrels **19**. Mandrels **19** open the breaking washers **15**, when the contents **24** and **24a** of test tubes **1** and **1a** are combined.

The test tubes **1a** are arranged with the reagent solutions **24a** in the top disk **3a** (reagent matrix (**Fig. 5**)). The configuration pattern is a mirror image of the bottom disk **3** (reaction matrix). The dimensions of the top disk **3a** are selected in such a way that this disk **3a** has vertical motion within frame **12** while horizontally there is only minimal clearance. The test tubes **1a** are inserted, fluid-sealed by the seals **4a**, in the top disk **3a**. A tempering container **2a** can also be attached to this top disk **3a**. The container **2a** is constructed in such a way (insulating wall design **8a**, supply and discharge lines **7zu** (in) and **7ab** (out) for the tempering fluid) that the reagent solutions **24a** in test tubes **1a** can also be tempered at low temperatures in test tubes.

To execute the reactions, the center disk **18** and the top disk **3a** are attached in sequence, with the tempering vessel **2a** inside of the frame **12**, onto the bottom disk **3** with tempering vessel **2**, with the space **6** already being flushed intensively with inert gas. This assembled apparatus is inserted into fixing frame **26** and the inert gas flow can be reduced.

To start the reaction phase, the top disk **3a** is pressed onto the bottom disk using the spindle **27** and the pressure disk **28**, so that the breaking washers **15** can be simultaneously penetrated by mandrels **19**. In this position, the disks **3**, **3a** and **18** remain fixed as long as the reaction phase is in process (**Fig. 5**).

During the reaction time, the device can be clamped into a mechanical shaker or mechanical vibrator, or a commercial multiple agitation system for magnetic stirrers can be used. When this first reaction phase ends, the inert gas flow is increased again and the apparatus is removing from the fastening device **26**. The top disk **3a** is removed and a new top disk **3a** (second reagent matrix) is inserted into the frame **12** and the opening of the breaking washers **15** is repeated, thereby initiating the second phase of the reaction. Thus, the reagents **24a** required for the synthesis (**Fig. 5**) are dispensed gradually.

An extension of the center disk **18** allows for it not to be constructed in a rigid manner but instead as a film. As a result, the entire center disk **18** is flexible and can be cut manually with scissors. The background for this extension is the fact that the center disk **18** is subjected to aggressive chemicals when executing reactions. This results in wear, resulting in the sealing function, in particular, no longer being guaranteed. Thus, the center disk **18** must be replaced more frequently.

However, because the laboratory device is manufactured in several model sizes (e.g., with room for 9, 12 or 24 test tubes), the corresponding center disk **18** would have to be produced for each size. This expense can be reduced by designing the center disk **18** as a film and by producing only one model size of this center disk.

Column 10

The user can cut out his center disk **18** with the required size from this film.

For the same reason, a special embodiment of the center disk **18** as a ring **33**, positioned individually between each test tube pair **1** and **1a**, is provided. Thus, it is possible to adjust the number of devices for the penetration of the breaking washers **15** and for sealing the resulting reaction area for the number of test tubes **1** and **1a** used (**Fig. 4**).

The extension **4** is provided for the use of particularly sensitive reagents. Due to the fact that the space **6** formed by the bottom and top disk **3**, **3a** and frame **12** is particularly sealed, it is possible to place a vacuum in frame **12** with an air intake and to thereby remove the air before the inert gas is injected. Through alternating suctioning and flushing with inert gas, oxygen and fluid in this area can be reduced to a minimum.

Dependant claims 5-8 address extensions of the plug **14**.

The subsequent break lines are already built into the material from which the breaking washers **15** are made. This can be achieved through a crosswise, circular or star-shaped slit in the material or by pressing in weakening points. As a result, the force exerted to penetrate the breaking washer **15** is reduced. This breaking washer can also be integrated directly into the plug cap **14** instead of the aperture and the breaking points can be pre-established there.

If the material of the breaking washers **15** is not self-sealing, the seal of plug **14** is guaranteed by inserting the sealing rings **16**.

There is a problem with filling the test tubes **1** or **1a** when preparing a reaction. Less sensitive substances can be added directly to the open test tubes **1**, **1a** if they are located in the bottom of the laboratory device (bottom disk **3** with frame **12** placed on it) and the space **6** is protected from ambient influences through the supply of inert gas, which is preferably heavier than air. However, for particularly sensitive substances, it is recommended that previously sealed test tubes **1** or **1a** be filled. In the embodiment shown in **Fig. 2**, the plug **14a** has, in addition to the aperture for the breaking washer **15**, a second aperture **17**, that contains a septum. The reagent **24** or **24a** can be injected through this aperture with a syringer.

For certain purposes, it can be important to monitor different parameters during the reaction via sensors, e.g., temperature. The embodiment of the plug **14b** is suitable for this requirement. A sensor **11** (e.g., a temperature sensor) is attached in this plug in such a way that it becomes submerged in the reaction solution **24** when the plug **14b** is screwed onto the test tube **1**. Connection lines are fed outwards which transmit the electrical information to the recording device (**Fig. 2**).

If nozzles **35** and supply lines **36** for inert gas are attached to center disk **18**, it is possible to flush every individual connection point between the two test tubes **1** and **1a** with inert gas. This increases the protection of the sensitive reagents when changing the top disk **3a** (**Fig. 6**).

Column 11 (Line 1 through 50)

Instead of the test tubes **1a**, especially manufactured ampoules with the reagent solutions **24a** can be inserted into the top disk **3a**. They have a surface duplicating the plugs **14** with the pre-fitted breaking washer **15**. Similar to the usage of the test tubes, the center disk **18** takes on the function of opening the breaking washer **15** and sealing the resulting aperture outward.

Fig. 7 shows a section of a special embodiment of the center disk **18**. The mandrels **19** are replaced here by the hollow cylinders **34**. The hollow cylinders **34** can, as shown in Fig. 7, penetrate a breaking washer **15** made of a flexible and inert plastic, in which the potential breakage lines are already pre-manufactured. In the process, the opened breaking washer **15a** opens outward in a star shape toward the interior test tube wall. As a result, it is located between the interior test tube wall and the exterior cylinder wall, so that it contributes to sealing the reaction space from the environment. A common reaction space results after two test tubes are connected by the hollow cylinder **34**.

The hollow cylinders **34** are also combined in a matrix-like fashion on the center disk **18** so that more reactions can also be initiated here through the penetration of the breaking areas **15**. Experiments have shown that this extension of the center disk **18** is also beneficial and suitable for opening brittle breakable areas **15** (e.g., those made of glass). In this process, the hollow cylinder **34** itself acts as a seal on the interior wall of the vessel neck of test tube **1**, **1a**, provided it has the corresponding exterior diameter.

Another embodiment of the invention can be achieved in that the center disk **18** supports mandrels **19a** or hollow cylinders **34** only in the direction of the top disk **3a** and previously opened hollow vessels **1** of the appropriate fit are inserted into the bottom disk **3**, which allow sealing on the center disk **18**.

Another embodiment of the center disk **18b** has the mandrels **19a**, also only in the direction of the top disk, and, on the bottom, threading with seals, into which the bottom hollow vessels **1** are tightly screwed. As a result, it is possible to do without the bottom disk **3**, while the tempering vessel **2** and the frame **12** can be attached directly to the center disk **18b**. This allows for a seal against the tempering fluid of the bottom tempering vessel **2** and a simpler structure of the laboratory device (**Fig. 8**).